(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-521059
(P2023-521059A)
(43)公表日　令和5年5月23日(2023.5.23)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　38/47　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/47		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｆ　9/007(2006.01)		Ａ６１Ｆ	9/007	１７０	
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	27/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）

(21)出願番号　特願2022-560457(P2022-560457)
(86)(22)出願日　令和3年4月2日(2021.4.2)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月21日(2022.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/025668
(87)国際公開番号　WO2021/203062
(87)国際公開日　令和3年10月7日(2021.10.7)
(31)優先権主張番号　63/004,444
(32)優先日　令和2年4月2日(2020.4.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522389645
メッド プログレス，エルエルシー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２６６３，ニューポート ビーチ，＃２０３，プラセンティア アベニュー ３５５
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヒアルロニダーゼの投与による目の損傷の低減又は抑制

(57)【要約】
本開示は、ヒアルロニダーゼを含む組成物、そのような組成物を収容する装置、並びに個人の目に供給する１つ又は複数の血管のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するためのそのような組成物及び装置を使用する方法及びそのような組成物及び装置の使用；個人の目の血管閉塞を低減又は抑制するためのそのような組成物及び装置を使用する方法及びそのような組成物及び装置の使用；及び個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を低減又は抑制するためのそのような組成物及び装置を使用する方法及びそのような組成物及び装置の使用を開示する。
【選択図】図６Ｄ

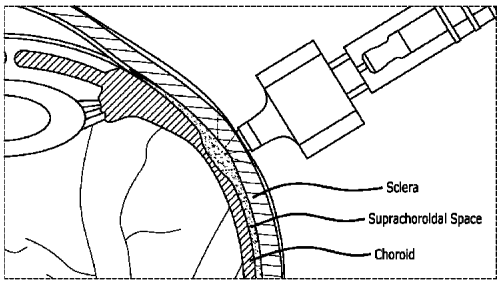


FIG. 6D

【特許請求の範囲】
【請求項１】
個人の目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを必要に応じて低減又は排除する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与することを含む、方法。
【請求項２】
個人の目の血管閉塞を必要に応じて低減又は抑制する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、目の血管閉塞を低減又は抑制することを含む、方法。
【請求項３】
個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を必要に応じて低減又は抑制する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を低減又は抑制することを含む、方法。
【請求項４】
前記組成物は、目の脈絡膜上腔に投与される、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記組成物は、送達システムを使用して投与される、請求項１～請求項４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記組成物は、少なくとも１５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は少なくとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度の；及び／又は多くとも１５ＩＵ／ｍＬ、多くとも２５ＩＵ／ｍＬ、多くとも５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１００ＩＵ／ｍＬ、多くとも２００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも６００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は多くとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの量の；又は約１５ＩＵ／ｍＬ～約２５ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ

～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／

ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約９，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１１，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約１９，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの量のヒアルロニダーゼを含む、請求項１

～請求項５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
投与されるヒアルロニダーゼの量は、少なくとも１５ＩＵ、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、少なくとも５，０００ＩＵ、少なくとも６，０００ＩＵ、少なくとも７，０００ＩＵ、少なくとも８，０００ＩＵ、少なくとも９，０００ＩＵ、又は少なくとも１０，０００ＩＵ；及び／又は多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、多くとも５，０００ＩＵ、多くとも６，０００ＩＵ、多くとも７，０００ＩＵ、多くとも８，０００ＩＵ、多くとも９，０００ＩＵ、又は多くとも１０，０００ＩＵの量；又は約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約９，０００

ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、又は約９，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵの量である、請求項１～請求項６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８】

前記組成物は、単回投与又は複数回投与で投与される、請求項１～請求項７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】

前記組成物は、少なくとも５μＬ、少なくとも１０μＬ、少なくとも２０μＬ、少なくとも３０μＬ、少なくとも４０μＬ、少なくとも５０μＬ、少なくとも７５μＬ、少なくとも１００μＬ、少なくとも２００μＬ、少なくとも３００μＬ、少なくとも４００μＬ、又は少なくとも５００μＬの体積で；及び／又は多くとも５μＬ、多くとも１０μＬ、多くとも２０μＬ、多くとも３０μＬ、多くとも４０μＬ、多くとも５０μＬ、多くとも７５μＬ、多くとも１００μＬ、多くとも２００μＬ、多くとも３００μＬ、多くとも４００μＬ、又は多くとも５００μＬの体積で；又は約５μＬ～約２５μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約５μＬ～約７５μＬ、約５μＬ～約１００μＬ、約１０μＬ～約２５μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約５０μＬ、約２５μＬ～約７５μＬ、約２５μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約７５μＬ、約５０μＬ～約１００μＬ、約５０μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約１５０μＬ、約１００μＬ～約２００μＬ、約１００μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約３００μＬ、約１００μＬ～約４００μＬ、約１００μＬ～約５００μＬ、約２００μＬ～約３００μＬ、約２００μＬ～約４００μＬ、約２００μＬ～約５００μＬ、約３００μＬ～約４００μＬ、約３００μＬ～約５００μＬ、又は約４００μＬ～約５００μＬの体積で投与される、請求項１～請求項８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０】

前記組成物は、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で脈絡膜上腔に入る、請求項１～請求項９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、又は多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、

約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で低減又は排除される、請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物。

【請求項１３】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するためのヒアルロニダーゼを含む組成物の使用。

【請求項１４】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するための薬剤の製造に使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物。

【請求項１５】

前記組成物は、送達システムを使用して投与される、請求項１２～請求項１４のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１６】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した送達システム。

【請求項１７】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した送達システムの使用。

【請求項１８】

目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するための薬剤の製造に使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物であって、送達システムに収容される組成物。

【請求項１９】

前記組成物は、目の脈絡膜上腔に投与される、請求項１２～請求項１８のいずれか一項に記載の使用。

【請求項２０】

前記組成物は、少なくとも１５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は少なくとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度の；及び／又は多くとも１５ＩＵ／ｍＬ、多くとも２５ＩＵ／ｍＬ、多くとも５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１００ＩＵ／ｍＬ、多くとも２００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも６００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも６

，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は多くとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの量の；又は約１５ＩＵ／ｍＬ～約２５ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２

，５００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約９，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１１，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ

～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約１９，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの量のヒアルロニダーゼを含む、請求項１２～請求項１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１】

投与されるヒアルロニダーゼの量は、少なくとも１５ＩＵ、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、又は少なくとも５，０００ＩＵ；及び／又は多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、又は多くとも５，０００ＩＵの量；又は約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、又は約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵの量である、請求項１２～請求項２０のいずれか一項に記載の使用。

【請求項２２】
前記組成物は、単回投与又は複数回投与で投与される、請求項１２～請求項２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記組成物又は薬剤は、少なくとも５μＬ、少なくとも１０μＬ、少なくとも２０μＬ、少なくとも３０μＬ、少なくとも４０μＬ、少なくとも５０μＬ、少なくとも７５μＬ、少なくとも１００μＬ、少なくとも２００μＬ、少なくとも３００μＬ、少なくとも４００μＬ、又は少なくとも５００μＬの体積で；及び／又は多くとも５μＬ、多くとも１０μＬ、多くとも２０μＬ、多くとも３０μＬ、多くとも４０μＬ、多くとも５０μＬ、多くとも７５μＬ、多くとも１００μＬ、多くとも２００μＬ、多くとも３００μＬ、多くとも４００μＬ、又は多くとも５００μＬの体積で；又は約５μＬ～約２５μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約５μＬ～約７５μＬ、約５μＬ～約１００μＬ、約１０μＬ～約２５μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約５０μＬ、約２５μＬ～約７５μＬ、約２５μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約７５μＬ、約５０μＬ～約１００μＬ、約５０μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約１５０μＬ、約１００μＬ～約２００μＬ、約１００μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約３００μＬ、約１００μＬ～約４００μＬ、約１００μＬ～約５００μＬ、約２００μＬ～約３００μＬ、約２００μＬ～約４００μＬ、約２００μＬ～約５００μＬ、約３００μＬ～約４００μＬ、約３００μＬ～約５００μＬ、又は約４００μＬ～約５００μＬの体積で投与される、請求項１２～請求項２２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２４】
前記組成物又は薬剤は、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で脈絡膜上腔に入る、請求項２０～請求項２３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２５】
目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で低減又は排除される、請求項１２～請求項２４のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２６】
それぞれヒアルロニダーゼを含む医薬組成物を収容した１つ又は複数のコンテナを含む、キット。
【請求項２７】
前記医薬組成物は液体製剤である、請求項２６に記載のキット。
【請求項２８】
前記医薬組成物は乾燥製剤である、請求項２６に記載のキット。
【請求項２９】
前記１つ又は複数のコンテナはそれぞれ送達システムである、請求項２６～請求項２８

のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３０】
送達システムをさらに含む、請求項２６～請求項２８のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３１】
溶媒を収容した別のコンテナをさらに含む、請求項２６～請求項３０のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３２】
使用説明書をさらに含む、請求項２６～請求項３１のいずれか一項に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる２０２０年４月２日に出願された米国特許仮出願第６３／００４，４４４号の優先権の利益を主張し、３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に従ってその出願日の権利を有する。
【０００２】
本発明は、ヒアルロン酸軟部組織ダーマルフィラーの投与によって引き起こされる視力喪失の治療に関する。
【背景技術】
【０００３】
個人の顔の軟部組織を増強するためのフィラーの使用は、最も一般的に行われる美的手技の１つとなった。例えば、軟部組織フィラー注射は、ボツリヌス毒素治療に次いで２番目に最も一般的に行われる美容手技である。最も商業的に普及している軟部組織ダーマルフィラーは、ヒアルロン酸を使用したものである。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
悲しいことに、軟部組織増強の分野が普及していくにつれて、有害事象の報告が増加してきた。視力喪失は、軟部組織ダーマルフィラー注射の最も悲劇的な起こり得る合併症の１つである。特に、軟部組織ダーマルフィラーの不注意な動脈内注射による血管閉塞は、目への血流を遮断し、結果的に虚血、壊死、及び視力喪失を引き起こす。これまでに、軟部組織フィラーの投与後の視力喪失の記録された症例が１００例以上報告されている。しかしながら、軟部組織増強の有力な専門家らは、これらのサービスの提供業者による一貫性のない報告のため、この記録された症例数は軟部組織フィラー投与後の視力喪失の実際の発生数のほんの一部ではないかと疑いを持っている。
【０００５】
残念なことに、軟部組織フィラー注射後の視力喪失に対する証明された有効な治療は存在しない。したがって、これらの血管内で閉塞事象が発生すると、視力喪失は永続的である。さらに、血管閉塞事象が早期に認識されたとしても、軟部組織フィラー注射に関連した視覚障害は、血流が迅速に回復できなければ、ほぼ不可逆的であり、これは通常、閉塞が発生してから約５～約１５分以内になされなければならない。フィラーにより生じた血管閉塞事象に対する網膜組織の脆弱性を考えると、この詰まりを低減又は排除する方法が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本開示は、そのようなヒアルロン酸を含む軟部組織ダーマルフィラーのための解決策を提供する。本明細書で開示される組成物、装置、方法、及び使用は、目の脈絡膜上腔にヒアルロニダーゼを投与する。そのような投与は、目に供給する血管にヒアルロニダーゼを約５分以内に送達する。このヒアルロニダーゼの迅速な送達は、この酵素が、血管閉塞を引き起こすヒアルロン酸を低減又は排除することを可能にし、これにより、目への永続的損傷のリスクを低減又は排除する。

【０００７】
本明細書の態様は、個人の目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを必要に応じて低減又は排除する方法を開示する。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【０００８】
本明細書の態様は、個人の目の血管閉塞を必要に応じて低減又は抑制する方法を開示する。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、目の血管閉塞を低減又は抑制することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【０００９】
本明細書の態様は、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を必要に応じて低減又は抑制する方法を開示する。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を低減又は抑制することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００１０】
本明細書の他の態様は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を収容する、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムを開示する。いくつかの態様では、開示される送達システムは、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に送達する。開示される送達システムは、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００１１】
本明細書の他の態様は、ヒアルロニダーゼを含む組成物の使用を開示する。いくつかの態様では、開示される使用は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムに収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。他の態様では、開示される使用は、脈絡膜上マイクロインジェクタに収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。他の態様では、開示される使用は、ＡＧＤ針に収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。開示される使用は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００１２】
本明細書の他の態様は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を収容する、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムの使用を開示する。いく

つかの態様では、開示される使用は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した脈絡膜上マイクロインジェクタを含む。いくつかの態様では、開示される使用は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を収容したＡＤＧ針を含む。開示される使用は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００１３】

本明細書の他の態様は、薬剤の製造におけるヒアルロニダーゼを含む組成物の使用を開示する。いくつかの態様では、開示される薬剤は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムに収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。他の態様では、開示される薬剤は、脈絡膜上マイクロインジェクタに収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。他の態様では、開示される薬剤は、ＡＤＧ針に収容されたヒアルロニダーゼを含む組成物を含む。開示される使用は、ヒアルロニダーゼ約５０ＩＵ～約２０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００１４】

本明細書の他の態様は、目に供給する１つ又は複数の血管のヒアルロン酸により生じる詰まりを抑制するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を開示する。いくつかの態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムに収容される。他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物は、脈絡膜上マイクロインジェクタに収容される。他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物は、ＡＤＧ針に収容される。開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、約５０ＩＵ～約２０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量のヒアルロニダーゼを含み得る。

【００１５】

本明細書の他の態様は、例えば、目に供給する１つ又は複数の血管のヒアルロン酸により生じる詰まりを抑制するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を収容する、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムを開示する。いくつかの態様では、開示されるマイクロインジェクタは、脈絡膜上マイクロインジェクタである。ヒアルロニダーゼを含む組成物を収容する、開示される送達システムは、約５０ＩＵ～約２０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量のヒアルロニダーゼを収容し得る。

【００１６】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部をなす付属の図面は、以下の説明でさらに詳細に定義されるその例示的な実施形態のうちの少なくとも１つで開示される主題の態様を例示している。本開示の特徴、要素、及び態様は数字で参照され、異なる図面での同様の数字は、１つ又は複数の実施形態に係る、同じ、同等、又は同様の特徴、要素、又は態様を表す。図面は必ずしも縮尺どおりではなく、代わりに、本発明の例示的な実施形態によって説明及び提供される原理を本明細書で例示することに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】人間の目の解剖学的部分を示す断面図である。

【図２】人間の目に関連する血管を示す図である。

【図３】網膜中心動脈閉塞症を示す写真である。

【図４】網膜動脈分枝閉塞症を示す写真である。

【図５】マイクロインジェクタを示す図である。

【図６】図６Ａ～図６Ｄは、マイクロインジェクタを使用した、目の脈絡膜上腔へのヒアルロニダーゼを含む組成物の投与を例示しており、図６Ａは注射部位の一般的な位置を示す図であり、図６Ｂは注射部位での目の断面を示す図であり、図６Ｃは脈絡膜上腔レベルでのマイクロインジェクタの挿入を示す図であり、図６Ｄは本明細書で開示される組成物の脈絡膜上腔への投与を示す図である。

【発明を実施するための形態】
【００１８】
目は、光を検出し、それをニューロンの電気化学的インパルスに変換する視覚系の器官である。ヒトでは、目は、複雑な光学系であり、周囲環境から光を収集し、絞りによりその強度を調整し、調節可能なレンズのアセンブリを通じて合焦して像を形成し、この像を一連の電気信号に変換し、視神経を介して目を視覚野及び脳の他の領域に接続する複雑な神経経路を通じて、これらの信号を脳に送る。人間の目の主要な解剖学的構造を図１に示す。
【００１９】
目に眼循環を提供する血管を図２に示す。網膜中心動脈、長短の後毛様体動脈、前毛様体動脈、及び他の動脈はすべて、眼動脈からの岐であり、目に動脈供給を提供する。網膜中心動脈と短後毛様体動脈は、網膜に血液を供給する。網膜中心動脈は、視神経の中又は横を走行して強膜を通って岐分かれし、網膜内層に血液を供給する。眼動脈の他の岐は、目及びその筋肉に栄養を供給する。
【００２０】
残念なことに、ヒアルロン酸フィラーのような軟部組織ダーマルフィラーを顔面に投与すると、フィラーが眼循環に入って、目に供給する１つ又は複数の血管の詰まりにつながる可能性がある。そのような詰まりは、血流を妨げ又は阻止し、結果的に、閉塞した血管から目への酸素及び栄養素が欠乏する（図３及び図４）。閉塞した血管を通る血流がすぐに回復しなければ、眼の虚血、及び／又は対応する壊死及び視力喪失を伴う網膜の損傷が生じ得る。これらの有害事象は急速に発生し、そのような眼血管閉塞後、数分以内に永続的な損傷が生じる。
【００２１】
ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸の分解に触媒作用を及ぼす酵素の一種である。したがって、目に供給する１つ又は複数の血管のヒアルロン酸により生じる詰まりに対する１つの可能な解決策は、この詰まりの部位にヒアルロニダーゼを投与することである。しかしながら、眼循環のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態で眼循環にヒアルロニダーゼを効果的に送達する現在公知の方法は存在しない。
【００２２】
本明細書で開示される組成物、装置、及び方法、並びに使用は、目に供給する１つ又は複数の血管へのヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態で眼循環にヒアルロニダーゼを効果的に送達する。そのようなヒアルロン酸により生じる血管閉塞の低減又は排除は、目の脈絡膜上腔へのヒアルロニダーゼの投与に関係する。そのような投与は、最終的に、目に供給する血管にヒアルロニダーゼを約９０分以内、好ましくは６０分以内、より好ましくは３０分以内、最も好ましくは５～１５分以内に送達する。このヒアルロニダーゼの迅速な送達は、この酵素が、血管閉塞を引き起こすヒアルロン酸を低減又は排除することを可能にし、これにより、目への永続的損傷のリスクを低減又は排除する。
【００２３】
本明細書の態様は、医薬組成物を開示する。本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼなどの、治療上有効濃度の有効成分を指す。好ましくは、本明細書で開示される医薬組成物は、個人に投与されたときに、有害反応、アレルギー反応、或いは他の好ましくない又は望ましくない反応を生じない。本明細書で開示される医薬組成物は、医療及び獣医学用途に有用である。本明細書で開示される医薬組成物は、液体医薬組成物として、又は例えば、凍結乾燥又はフリーズドライ製剤などの乾燥医薬組成物として処方され得る。本明細書で開示される医薬組成物は、個人に単独で、或いは補助的な活性化合物、薬剤、薬物、又はホルモン剤と組み合わせて投与され得る。
【００２４】
本明細書の態様は、ヒアルロニダーゼを開示する。ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸を加水分解する。それらの酵素機構によれば、ヒアルロニダーゼは、ヒアルロノグルコシ

ダーゼ（ＥＣ３．２．１．３５）である、すなわち、それらはＮ－アセチルグルコサミンとグルクロン酸塩との間の（１－＞４）－結合を切断する。「ヒアルロニダーゼ」という用語はまた、（１－＞３）－結合を切断する、ヒアルロノグルクロニダーゼ（ＥＣ３．２．１．３６）を指す場合がある。ヒアルロニダーゼの薬物動態は、硝子体内注射後の動物研究で評価されている。血漿半減期は４９時間である。最高濃度は、硝子体、網膜、及び強膜で達成される。眼組織での半減期は６０～１１２時間である。ヒアルロニダーゼは動物から商業的に入手することができ、通常は、ヒツジ又はウシの睾丸（Ｖｉｔｒａｓｅ，Ｂａｕｓｃｈ Ｈｅａｌｔｈ Ｃｏｍｐａｎｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｌａｖａｌ，Ｑｕｅｂｅｃ，Ｃａｎａｄａ）、ヒル、又は細菌から抽出される。ヒアルロニダーゼはまた、例えば、チャイニーズハムスターの卵巣細胞（Ｈｙｌｅｎｅｘ，Ｈａｌｏｚｙｍｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）においてヒト組換えＤＮＡを遺伝子操作することで遺伝子組み換えにより入手することができる。

【００２５】

本明細書は、部分的に、治療上有効量を開示する。ヒアルロニダーゼの治療上有効量は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに十分な量である。この実施形態の態様では、ヒアルロニダーゼの治療上有効量は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を低減するのに十分な量、又は目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状から個人を保護するのに十分な量である。本明細書で用いられる場合の「治療上有効量」という用語は、「十分な量」、「治療的に十分な量」、「有効量」、「有効用量」、又は「治療上有効用量」という用語を含み、所望の治療効果を達成するのに必要なヒアルロニダーゼの最小量を指し、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を低減又は抑制するのに十分な量を含む。

【００２６】

この実施形態の態様では、本明細書で開示される治療上有効量のヒアルロニダーゼは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも１００％低減又は抑制する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、多くとも１０％、多くとも２０％、多くとも３０％、多くとも４０％、多くとも５０％、多くとも６０％、多くとも７０％、多くとも８０％、多くとも９０％、又は多くとも１００％低減又は抑制する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、約１０％～約１００％、約１０％～約９０％、約１０％～約８０％、約１０％～約７０％、約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約１００％、約２０％～約９０％、約２０％～約８０％、約２０％～約７０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約１００％、約３０％～約９０％、約３０％～約８０％、約３０％～約７０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約１００％、約４０％～約９０％、約４０％～約８０％、約４０％～約７０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０％、約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、又は約９０％～約１００％低減又は抑制する。この実施形態のまたさらに他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、目の１つ又は複数の血管内

のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１週間、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも６か月、少なくとも７か月、少なくとも８か月、少なくとも９か月、少なくとも１０か月、少なくとも１１か月、又は少なくとも１２か月にわたって低減又は抑制する。

【００２７】

この実施形態の態様では、本明細書で開示される治療上有効量のヒアルロニダーゼは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも１００％回復又は維持する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、多くとも１０％、多くとも２０％、多くとも３０％、多くとも４０％、多くとも５０％、多くとも６０％、多くとも７０％、多くとも８０％、多くとも９０％、又は多くとも１００％回復又は維持する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、約１０％～約１００％、約１０％～約９０％、約１０％～約８０％、約１０％～約７０％、約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約１００％、約２０％～約９０％、約２０％～約８０％、約２０％～約７０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約１００％、約３０％～約９０％、約３０％～約８０％、約３０％～約７０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約１００％、約４０％～約９０％、約４０％～約８０％、約４０％～約７０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０％、約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、又は約９０％～約１００％回復又は維持する。この実施形態のまたさらに他の態様では、本明細書で開示される有効量のヒアルロニダーゼは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、少なくとも１週間、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも６か月、少なくとも７か月、少なくとも８か月、少なくとも９か月、少なくとも１０か月、少なくとも１１か月、又は少なくとも１２か月にわたって回復又は維持する。

【００２８】

個人に使用又は投与される本明細書で開示されるヒアルロニダーゼの実際の治療上有効量は、限定されないが、ヒアルロン酸により生じる詰まりのタイプ、ヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した特定の生理的状態又は症状、ヒアルロン酸により生じる詰まりの原因、ヒアルロン酸により生じる詰まりの重症度、ヒアルロン酸により生じる詰まりに望まれる緩和の程度、ヒアルロン酸により生じる詰まりに望まれる緩和の持続時間、使用される特定の軟部組織ダーマルフィラー、使用される特定のヒアルロニダーゼの排泄速度、使用される特定のヒアルロニダーゼの薬力学、治療に含まれる他の化合物の性質、使用される特定の投与経路、例えば年齢、体重、一般的な健康状態などの個人の特定の特徴、病歴、及び危険因子、又はそれらの任意の組み合わせを含む因子を考慮して当業者が決定することができる。本明細書で開示されるヒアルロニダーゼの有効量は、ヒトへの投与前に動物モデルを用いたインビトロアッセイ及びインビボ投与の研究から外挿できることが当業者に知られている。用量レベルの変動は、当業者によく知られている標準的な最適化の経験的ルーチンを使用して調整することができる。正確な治療上有効な用量レベル及びパターンは、好ましくは、上記の因子を考慮して主治医によって決定される。

【００２９】

本明細書で開示される組成物中のヒアルロニダーゼの濃度に応じて、投薬は単回投与又

は複数回投与であり得る。通常、単回投与として処方されるとき、本明細書で開示される組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除する濃度である。本明細書で開示される組成物が複数回投与用に処方されるとき、複数回投与によって累積的に投与されるヒアルロニダーゼの総量は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除する量である。

【００３０】

本明細書で開示される組成物は、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度のヒアルロニダーゼを含み得る。この実施形態の態様では、本明細書で開示される組成物は、例えば、少なくとも１５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は少なくとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度のヒアルロニダーゼを含む。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される組成物は、例えば、多くとも１５ＩＵ／ｍＬ、多くとも２５ＩＵ／ｍＬ、多くとも５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１００ＩＵ／ｍＬ、多くとも２００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも６００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は多くとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度のヒアルロニダーゼを含む。

【００３１】

この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される組成物は、例えば、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２５ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約７

５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍ

Ｌ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約９，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度のヒアルロニダーゼを含む。

【００３２】

この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される組成物は、例えば、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１１，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約１９，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度のヒアルロニダーゼを含む。

【００３３】

目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の単回投与は、約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵのヒアルロニダーゼを含むことができる。この実施形態の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の単回投与は、例えば、少なくとも１５ＩＵ

、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、少なくとも５，０００ＩＵ、少なくとも６，０００ＩＵ、少なくとも７，０００ＩＵ、少なくとも８，０００ＩＵ、少なくとも９，０００ＩＵ、又は少なくとも１０，０００ＩＵの量のヒアルロニダーゼを含むことができる。この実施形態の他の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の単回投与は、例えば、多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、多くとも５，０００ＩＵ、多くとも６，０００ＩＵ、多くとも７，０００ＩＵ、多くとも８，０００ＩＵ、多くとも９，０００ＩＵ、又は多くとも１０，０００ＩＵの量のヒアルロニダーゼを含むことができる。

【００３４】

この実施形態のさらに他の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の単回投与は、例えば、約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～

約９，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、又は約９，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵの量のヒアルロニダーゼを含むことができる。

【００３５】

本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与に関して、投与のすべての投薬は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに可能な限り効果的であるように迅速に行われるべきである。この実施形態の態様では、複数回投与でのすべての投薬は、例えば、少なくとも１分、少なくとも２分、少なくとも３分、少なくとも４分、少なくとも５分、少なくとも６分、少なくとも７分、少なくとも８分、少なくとも９分、少なくとも１０分、少なくとも１１分、少なくとも１２分、少なくとも１３分、少なくとも１４分、少なくとも１５分、少なくとも３０分、少なくとも４５分、少なくとも６０分、少なくとも７５分、又は少なくとも９０分以内に行われる。この実施形態の他の態様では、複数回投与でのすべての投薬は、例えば、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも６分、多くとも７分、多くとも８分、多くとも９分、多くとも１０分、多くとも１１分、多くとも１２分、多くとも１３分、多くとも１４分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分以内に行われる。この実施形態のさらに他の態様では、複数回投与でのすべての投薬は、例えば、約２分～約３分、約２分～約４分、約２分～約５分、約２分～約６分、約３分～約４分、約３分～約５分、約３分～約６分、約４分～約５分、約４分～約６分、約５分～約６分、約５分～約７分、約５分～約８分、約５分～約９分、約５分～約１０分、約５分～約１１分、約６分～約７分、約６分～約８分、約６分～約９分、約６分～約１０分、約６分～約１１分、約７分～約８分、約７分～約９分、約７分～約１０分、約７分～約１１分、約８分～約９分、約８分～約１０分、約８分～約１１分、約９分～約１０分、約９分～約１１分、約１０分～約１１分、約１０分～約１２分、約１０分～約１３分、約１０分～約１４分、約１０分～約１５分、約１１分～約１２分、約１１分～約１３分、約１１分～約１４分、約１１分～約１５分、約１２分～約１３分、約１２分～約１４分、約１２分～約１５分、約１３分～約１４分、約１３分～約１５分、又は約１４分～約１５分以内に行われる。この実施形態のまたさらに他の態様では、複数回投与での投薬は、例えば、約２分～約５分、約２分～約１０分、約２分～約１５分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、又は約１５分～約９０分以内に行われる。

【００３６】

本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与に関して、投薬回数は、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するた

めにヒアルロニダーゼの有効量を達成するのに必要な回数である。この実施形態の態様では、複数回投与での投薬回数は、例えば、少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回、少なくとも６回、少なくとも７回、少なくとも８回、少なくとも９回、少なくとも１０回、少なくとも１１回、少なくとも１２回、少なくとも１３回、少なくとも１４回、又は少なくとも１５回である。この実施形態の他の態様では、複数回投与での投薬回数は、例えば、多くとも２回、多くとも３回、多くとも４回、多くとも５回、多くとも６回、多くとも７回、多くとも８回、多くとも９回、多くとも１０回、多くとも１１回、多くとも１２回、多くとも１３回、多くとも１４回、又は多くとも１５回である。この実施形態のさらに他の態様では、複数回投与での投薬回数は、例えば、約２回～約３回、約２回～約４回、約２回～約５回、約２回～約６回、約３回～約４回、約３回～約５回、約３回～約６回、約４回～約５回、約４回～約６回、約５回～約６回、約５回～約７回、約５回～約８回、約５回～約９回、約５回～約１０回、約５回～約１１回、約６回～約７回、約６回～約８回、約６回～約９回、約６回～約１０回、約６回～約１１回、約７回～約８回、約７回～約９回、約７回～約１０回、約７回～約１１回、約８回～約９回、約８回～約１０回、約８回～約１１回、約９回～約１０回、約９回～約１１回、約１０回～約１１回、約１０回～約１２回、約１０回～約１３回、約１０回～約１４回、約１０回～約１５回、約１１回～約１２回、約１１回～約１３回、約１１回～約１４回、約１１回～約１５回、約１２回～約１３回、約１２回～約１４回、約１２回～約１５回、約１３回～約１４回、約１３回～約１５回、又は約１４回～約１５回である。この実施形態のまたさらに他の態様では、複数回投与での投薬回数は、例えば、約２回～約５回、約２回～約１０回、約２回～約１５回、約５回～約１０回、約５回～約１５回、又は約１０回～約１５回である。

【００３７】

目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与は、総量が約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵのヒアルロニダーゼを含むことができる。この実施形態の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与は、総量が、例えば、少なくとも１５ＩＵ、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、少なくとも５，０００ＩＵ、少なくとも６，０００ＩＵ、少なくとも７，０００ＩＵ、少なくとも８，０００ＩＵ、少なくとも９，０００ＩＵ、少なくとも１０，０００ＩＵ、少なくとも１１，０００ＩＵ、少なくとも１２，０００ＩＵ、少なくとも１３，０００ＩＵ、少なくとも１４，０００ＩＵ、少なくとも１５，０００ＩＵ、少なくとも１６，０００ＩＵ、少なくとも１７，０００ＩＵ、少なくとも１８，０００ＩＵ、少なくとも１９，０００ＩＵ、又は少なくとも２０，０００ＩＵのヒアルロニダーゼを含むことができる。この実施形態の他の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与は、総量が、例えば、多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、多くとも５，０００ＩＵ、多くとも６，０００ＩＵ、多くとも７，０００ＩＵ、多くとも８，０００ＩＵ、多くとも９，０００ＩＵ、又は多くとも１０，０００ＩＵのヒアルロニダーゼを含むことができる。

【００３８】

この実施形態のさらに他の態様では、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により

生じる詰まりを効果的に低減又は排除するために使用されるヒアルロニダーゼを含む組成物の複数回投与は、総量が、例えば、約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、又は約９，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵのヒアルロニダーゼを含むことができる。

【００３９】
本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、目の脈絡膜上腔の比較的大面積を迅速に覆うように処方される。そのような迅速な拡散により、十分な量のヒアルロニダーゼが、目に供給する１つ又は複数の血管に約９０分以内に運ばれることが保証される。この実施形態の態様では、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で、目の脈絡膜上腔の比較的大面積を迅速に覆うように処方される。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、又は約１５分～約９０分で、目の脈絡膜上腔の比較的大面積を迅速に覆うように処方される。

【００４０】
いくつかの実施形態では、迅速な拡散により、十分な量のヒアルロニダーゼが、目に供給する１つ又は複数の血管に約５～約１５分以内に運ばれることが保証される。この実施形態の態様では、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、又は多くとも１５分で、目の脈絡膜上腔の比較的大面積を迅速に覆うように処方される。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、又は約１０分～約１５分で、目の脈絡膜上腔の比較的大面積を迅速に覆うように処方される。

【００４１】
脈絡膜上腔に送達されるヒアルロニダーゼを含む組成物の体積は、約５μＬ～約５００μＬの範囲とすることができる。この実施形態の態様では、脈絡膜上腔に送達されるヒアルロニダーゼを含む組成物の体積は、例えば、少なくとも５μＬ、少なくとも１０μＬ、少なくとも２０μＬ、少なくとも３０μＬ、少なくとも４０μＬ、少なくとも５０μＬ、少なくとも７５μＬ、少なくとも１００μＬ、少なくとも２００μＬ、少なくとも３００μＬ、少なくとも４００μＬ、又は少なくとも５００μＬとすることができる。この実施形態の他の態様では、脈絡膜上腔に送達されるヒアルロニダーゼを含む組成物の体積は、例えば、多くとも５μＬ、多くとも１０μＬ、多くとも２０μＬ、多くとも３０μＬ、多くとも４０μＬ、多くとも５０μＬ、多くとも７５μＬ、多くとも１００μＬ、多くとも２００μＬ、多くとも３００μＬ、多くとも４００μＬ、又は多くとも５００μＬとすることができる。この実施形態のさらに他の態様では、脈絡膜上腔に送達されるヒアルロニダーゼを含む組成物の体積は、例えば、約５μＬ～約２５μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約５μＬ～約７５μＬ、約５μＬ～約１００μＬ、約１０μＬ～約２５μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約５０μＬ、約２５μＬ～約７５μＬ、約２５μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約７５μＬ、約５０μＬ～約１００μＬ、約５０μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約１５０μＬ、約１００μＬ～約２００μＬ、約１００μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約３００μＬ、約１００μＬ～約４００μＬ、約１００μＬ～約５００μＬ、約２００μＬ～約３００μＬ、約２００μＬ～約４００μＬ、約２００μＬ～約５００μＬ、約３００μＬ～約４００μＬ、約３００μＬ～約５００μＬ、又は約４００μＬ～約５００μＬとすることができる。

【００４２】
本明細書の態様は、送達システムを開示する。送達システムの限定ではない例としては、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、ＡＤＧのような針、又はマイクロインジェクタなどが挙げられる。例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、ＡＤＧのような針、又はマイクロイン

ジェクタなどの送達システムに有用な針のゲージの限定ではない例としては、２１ゲージ、２２ゲージ、２３ゲージ、２４ゲージ、２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、３０ゲージ、３１ゲージ、３２ゲージ、及び３３ゲージが挙げられる。

【００４３】

本明細書の他の態様は、マイクロインジェクタを開示する。マイクロインジェクタの限定ではない例としては、脈絡膜上マイクロインジェクタが挙げられる。本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、マイクロインジェクタ（図５）を使用して目の脈絡膜上腔に投与することができる。そのようなマイクロインジェクタは市販されており、限定されないが、ＳＣＳ（商標）マイクロインジェクタ（Ｃｌｅａｒｓｉｄｅ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｉｎｃ．，Ａｌｐｈａｒｅｔｔａ，ＧＡ）が挙げられる。

【００４４】

本明細書の態様は、脈絡膜上腔を開示する。脈絡膜上腔は、目の後眼部の周辺にわたる脈絡膜と強膜との間の空間である。脈絡膜上腔は、脈絡膜、網膜色素上皮、及び網膜への簡単なアクセスを容易にする。

【００４５】

眼血管閉塞の治療のためのヒアルロニダーゼを含む組成物の脈絡膜上投与は、高い生物学的利用能、並びに、差別化された有効性及び安全性を含む、いくつかの潜在的利点を有する。脈絡膜上投与により、目の後方組織へのアクセスが可能となる。図６Ａ～図６Ｄに示すように、脈絡膜上に注射された流体は、投与から数秒以内に、数平方センチメートルもの比較的大面積を迅速に覆う。さらに、ヒアルロニダーゼの分布は主に網膜と脈絡膜にあり、少量の酵素が目の前眼部に入り、結果的にＩＯＰ（眼圧）上昇及び白内障形成の発生率が低くなる。脈絡膜上投与はまた、眼内浸透のリスクなしに強膜のバイパスを可能にするので、ヒアルロニダーゼの送達の魅力的な経路である。ヒアルロニダーゼの全身レベルを低く保つことに加えて、脈絡膜上投与はまた、硝子体内又は他の眼の送達経路と比較したときに、より少ない量のヒアルロニダーゼを使用することを容易にする。

【００４６】

本明細書の態様は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する方法を開示する。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、本明細書で開示される送達システムを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００４７】

この実施形態の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％以上低減又は抑制する。この実施形態の他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、多くとも１０％、多くとも２０％、多くとも３０％、多くとも４０％、多くとも５０％、多くとも６０％、多くとも７０％、多くとも８０％、多くとも９０％、又は多くとも１００％低減又は抑制する。この実施形態のさらに他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに

関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、約１０％～約１００％、約１０％～約９０％、約１０％～約８０％、約１０％～約７０％、約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約１００％、約２０％～約９０％、約２０％～約８０％、約２０％～約７０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約１００％、約３０％～約９０％、約３０％～約８０％、約３０％～約７０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約１００％、約４０％～約９０％、約４０％～約８０％、約４０％～約７０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０％、約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、又は約９０％～約１００％低減又は抑制する。この実施形態のまたさらに他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１週間、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも６か月、少なくとも７か月、少なくとも８か月、少なくとも９か月、少なくとも１０か月、少なくとも１１か月、又は少なくとも１２か月にわたって低減又は抑制する。

【００４８】

本明細書の態様は、個人の目の血管閉塞を必要に応じて低減又は抑制する方法を開示する。血管閉塞は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することで低減又は抑制される。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、目の血管閉塞を低減又は抑制することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、マイクロインジェクタを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００４９】

この実施形態の態様では、目の血管閉塞を低減又は抑制することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも１００％低減又は抑制する。この実施形態の他の態様では、目の血管閉塞を低減又は抑制することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、多くとも１０％、多くとも２０％、多くとも３０％、多くとも４０％、多くとも５０％、多くとも６０％、多くとも７０％、多くとも８０％、多くとも９０％、又は多くとも１００％低減又は抑制する。この実施形態のさらに他の態様では、目の血管閉塞を低減又は抑制することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、約１０％～約１００％、約１０％～約９０％、約１０％～約８０％、約１０％～約７０％、約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約１００％、約２０％～約９０％、約２０％～約８０％、約２０％～約７０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約１００％、約３０％～約９０％、約３０％～約８０％、約３０％～約７０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約１００％、約４０％～約９０％、約４０％～約８０％、約４０％～約７０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０

％、約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、又は約９０％～約１００％低減又は抑制する。この実施形態のまたさらに他の態様では、目の血管閉塞を低減又は抑制することは、目の１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりに関連した１つ又は複数の生理的状態又は症状を、例えば、少なくとも１週間、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも６か月、少なくとも７か月、少なくとも８か月、少なくとも９か月、少なくとも１０か月、少なくとも１１か月、又は少なくとも１２か月にわたって低減又は抑制する。

【００５０】

本明細書の態様は、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を必要に応じて低減又は抑制する方法を開示する。ヒアルロン酸により生じる視力喪失は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することで低減又は抑制される。開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を低減又は抑制することを含む。いくつかの態様では、開示される方法は、ヒアルロニダーゼを含む組成物を目の脈絡膜上腔に投与する。他の態様では、開示される方法は、本明細書で開示される送達システムを使用してヒアルロニダーゼを含む組成物を投与する。開示される方法は、ヒアルロニダーゼ約１５ＩＵ～約１０，０００ＩＵの範囲の単回又は複数回投与量で、ヒアルロニダーゼを含む組成物を投与することができる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法がヒアルロニダーゼの複数回投与を含むとき、そのような投与は、迅速に連続して行うことができる。これらの実施形態の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物の３～２０回投与を、同じ目に５～１５分以内に行うことができる。これらの実施形態の他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物の５～１５回投与を、同じ目に５～１５分以内に行うことができる。これらの実施形態のさらに他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物の７～１５回投与を、同じ目に５～１５分以内に行うことができる。これらの実施形態のまたさらに他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物の８～１２回投与を、同じ目に５～１５分以内に行うことができる。これらの実施形態のまたさらに他の態様では、ヒアルロニダーゼを含む組成物の１０回投与を、同じ目に５～１５分以内に行うことができる。

【００５２】

この実施形態の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも１００％回復又は維持する。この実施形態の他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、多くとも１０％、多くとも２０％、多くとも３０％、多くとも４０％、多くとも５０％、多くとも６０％、多くとも７０％、多くとも８０％、多くとも９０％、又は多くとも１００％回復又は維持する。この実施形態のさらに他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、約１０％～約１００％、約１０％～約９０％、約１０％～約８０％、約１０％～約７０％、約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約１００％、約２０％～約９０％、約２０％～約８０％、約２０％～約７０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約１００％

、約３０％～約９０％、約３０％～約８０％、約３０％～約７０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約１００％、約４０％～約９０％、約４０％～約８０％、約４０％～約７０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０％、約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、又は約９０％～約１００％回復又は維持する。この実施形態のまたさらに他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除することは、視覚の１つ又は複数の定性的又は定量的態様を、例えば、少なくとも１週間、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも６か月、少なくとも７か月、少なくとも８か月、少なくとも９か月、少なくとも１０か月、少なくとも１１か月、又は少なくとも１２か月にわたって回復又は維持する。

【００５３】

一実施形態では、図６Ａ～図６Ｄに示すように、ヒアルロニダーゼを含む組成物は、脈絡膜上腔に投与することができる。図６Ａ～図６Ｂを参照すると、マイクロインジェクタとして描かれている送達システムが強膜の一部の上に配置されており、装置は注射部位の表面に垂直である。ここで図６Ｃを参照すると、次に、装置が、送達システムのハブの周りに「窪み」ができるように強膜表面に押し付けられる。図６Ｄに示すように、次に、送達システムの針が強膜層を通して脈絡膜上腔に挿入され、脈絡膜上腔にヒアルロニダーゼを完全に投与するべく、装置のプランジャが、目の表面の窪みを３～５秒間維持しながらそっと押し下げられる。ユーザの好みに応じて、投与は片手又は両手で行うことができる。

【００５４】

本明細書で開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、視力喪失又は他の器官又は組織の損傷を防止、低減、又は停止する時間枠内で、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する。

【００５５】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを約９０分以内に低減又は排除する。この実施形態の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、例えば、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で低減又は排除される。この実施形態の他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、例えば、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で低減又は排除される。

【００５６】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを、約５～約１５分以内に低減又は排除する。この実施形態の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、例えば、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、又は多くとも１５分で低減又は排除される。この実施形態の他の態様では、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、例えば、約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、又は約１０分～約１５分で低減又は排除される。

【００５７】
本明細書の態様は、キットを開示する。一実施形態では、キットは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容するコンテナを含み得る。別の実施形態では、キットは複数のコンテナを含み、そのような各コンテナは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容し得る。例えば、キットは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個、又はそれ以上のコンテナを含み、そのような各コンテナは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容し得る。開示されるコンテナのそれぞれは、単回投与の本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物、複数回投与の本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物、又はこれらの組み合わせを収容し得る。さらに、開示されるコンテナのそれぞれは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を液体の形態又は乾燥した形態で収容し得る。

【００５８】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるコンテナは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容するバイアル又は同様の容器とすることができ、そのような本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物は、例えば、針及び注射器、ＡＤＧ針、又はマイクロインジェクタなどの送達システムに移される必要がある。いくつかの実施形態では、キットは、それぞれ本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容する１つ又は複数のバイアル、例えば、７～１５個のバイアル、又は８～１２個のバイアル、又は１０個のバイアルと、随意的に、それぞれ必要なときに開示される組成物を送達するために使用される１つ以上の送達システム、例えば、７～１５個の送達システム、又は８～１２個の送達システム、又は１０個の送達システムを含む。

【００５９】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるコンテナは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した送達システムとすることができる。いくつかの実施形態では、キットは、１つ以上の送達システム、例えば、７～１５個の送達システム、又は８～１２個の送達システム、又は１０個の送達システムを含み、そのような各送達システムは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容し得る。この実施形態の態様では、キットは、１つ又は複数のマイクロインジェクタ、例えば、７～１５個のマイクロインジェクタ、又は８～１２個のマイクロインジェクタ、又は１０個のマイクロインジェクタを含み、そのような各マイクロインジェクタは、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容し得る。この実施形態の態様では、キットは、１つ又は複数のＡＤＧ針、例えば、７～１５個のＡＤＧ針、又は８～１２個のＡＤＧ針、又は１０個のＡＤＧ針を含み、そのような各ＡＤＧ針は、本明細書で開示されるヒアルロニダーゼを含む組成物を収容し得る。

【００６０】
本明細書で開示されるキットは、他のコンポーネントを含み得る。例えば、本明細書で開示されるキットは、例えば水又は緩衝液、例えば生理食塩水などの溶媒を収容するコンテナをさらに含み得る。本明細書で開示される溶媒は、本明細書で開示される乾燥した医薬組成物を再構成するのに有用である。

【００６１】
本明細書で開示されるキットは、送達システムを含み得る。キットの送達システムは、本明細書で開示される組成物を関心ある部位、例えば、本明細書で開示される脈絡膜上腔に適用するのに有用である。本明細書で開示される送達又は適用システムは、限定されないが、１つ又は複数の針、注射器、ＡＤＧ針、及び／又はマイクロインジェクタを含む。一実施形態では、キットは単一の送達システムを含む。別の実施形態では、キットは複数の送達システムを含む。例えば、各キットは２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個、又はそれ以上の送達システムを含み得る。キット内で、送達システムは、個々に、又は２つ以上のセットでパッケージされ得る。送達システムは、使用するまで滅菌されたままであるようにパッケ

ージすることができる。特定の実施形態では、本明細書で開示される送達システムは、プラスチック製のシースにパッケージすることができる。さらに、汚染を防ぐために、本明細書で開示される送達システムは、好ましくは、使い切りの、使い捨て送達システムである。

【００６２】

キットはまた、一連の使用説明書を含み得る。使用説明書は、例えば、送達システムをどのように使用して本明細書で開示される組成物を適用するか及び／又は本明細書で開示される組成物を適用する頻度などのエンドユーザに有用な情報を含み得る。さらに、そのような使用説明書は、本明細書で開示される溶媒をどのように混合して本明細書で開示される乾燥した組成物を再構成するかに関する情報を含み得る。そのような使用説明書は、適用前の特定の時間に、例えば、使用の直前に混合を行うべきであることを示すことができる。本明細書で開示される使用説明書はまた、本明細書で開示される組成物をどのようにして関心ある部位、例えば、本明細書で開示される脈絡膜上腔に直接適用するか、及び本明細書で開示される組成物をそのような関心ある部位に適用すべき順序又はタイミングに関する情報を含み得る。

【００６３】

本明細書で開示されるコンテナ、組成物、送達システム、及び使用説明書を含むキットの内容物は、外ケーシングに封入される。外ケーシングは、箱、密封バッグ、ホイルパウチなどとすることができる。特定の実施形態では、送達システム、コンテナ、及び使用説明書は、箱に封入される。キットの他の実施形態では、コンテナと使用説明書は第１の箱に収容され、送達システムは第２の箱に収容され、第１及び第２の箱は一緒に第３の箱に収容される。

【００６４】

本明細書の態様は、以下の実施形態によっても説明することができる：

１．個人の目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを必要に応じて低減又は排除する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与することを含む、方法。

２．個人の目の血管閉塞を必要に応じて低減又は抑制する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、目の血管閉塞を低減又は抑制することを含む、方法。

３．個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を必要に応じて低減又は抑制する方法であって、目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除する様態でヒアルロニダーゼを含む組成物を個人に投与し、これにより、個人のヒアルロン酸により生じる視力喪失を低減又は抑制することを含む、方法。

４．前記組成物は、目の脈絡膜上腔に投与される、実施形態１～３のいずれか１つに記載の方法。

５．前記組成物は、送達システムを使用して投与される、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法。

６．前記組成物は、少なくとも１５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１４

，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は少なくとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度の；及び／又は多くとも１５ＩＵ／ｍＬ、多くとも２５ＩＵ／ｍＬ、多くとも５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１００ＩＵ／ｍＬ、多くとも２００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも６００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は多くとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの量の；又は約１５ＩＵ／ｍＬ～約２５ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１

，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約９，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１１，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約

１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約１９，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの量のヒアルロニダーゼを含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

７．投与されるヒアルロニダーゼの量は、少なくとも１５ＩＵ、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、少なくとも５，０００ＩＵ、少なくとも６，０００ＩＵ、少なくとも７，０００ＩＵ、少なくとも８，０００ＩＵ、少なくとも９，０００ＩＵ、又は少なくとも１０，０００ＩＵ；及び／又は多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、多くとも５，０００ＩＵ、多くとも６，０００ＩＵ、多くとも７，０００ＩＵ、多くとも８，０００ＩＵ、多くとも９，０００ＩＵ、又は多くとも１０，０００ＩＵの量；又は約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約

７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約４，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約６，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約５，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約７，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約６，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約８，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約７，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約９，０００ＩＵ、約８，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵ、又は約９，０００ＩＵ～約１０，０００ＩＵの量である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の方法。

８．前記組成物は、単回投与又は複数回投与で投与される、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。

９．前記組成物は、少なくとも５μＬ、少なくとも１０μＬ、少なくとも２０μＬ、少なくとも３０μＬ、少なくとも４０μＬ、少なくとも５０μＬ、少なくとも７５μＬ、少なくとも１００μＬ、少なくとも２００μＬ、少なくとも３００μＬ、少なくとも４００μＬ、又は少なくとも５００μＬの体積で；及び／又は多くとも５μＬ、多くとも１０μＬ、多くとも２０μＬ、多くとも３０μＬ、多くとも４０μＬ、多くとも５０μＬ、多くとも７５μＬ、多くとも１００μＬ、多くとも２００μＬ、多くとも３００μＬ、多くとも４００μＬ、又は多くとも５００μＬの体積で；又は約５μＬ～約２５μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約５μＬ～約７５μＬ、約５μＬ～約１００μＬ、約１０μＬ～約２５μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約５０μＬ、約２５μＬ～約７５μＬ、約２５μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約７５μＬ、約５０μＬ～約１００μＬ、約５０μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約１５０μＬ、約１００μＬ～約２００μＬ、約１００μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約３００μＬ、約１００μＬ～約４００μＬ、約１００μＬ～約５００μＬ、約２００μＬ～約３００μＬ、約２００μＬ～約４００μＬ、約２００μＬ～約５００μＬ、約３００μＬ～約４００μＬ、約３００μＬ～約５００μＬ、又は約４００μＬ～約５００μＬの体積で投与される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の方法。

１０．前記組成物は、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で脈絡膜上腔に入る、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。

１１．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、又は多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で低減又は排除される、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。

１２．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物。

１３．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するためのヒアルロニダーゼを含む組成物の使用。

１４．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するための薬剤の製造に使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物。

１５．前記組成物は、送達システムを使用して投与される、実施形態１２～１４のいずれか１つに記載の使用。

１６．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するのに使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した送達システム。

１７．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するためのヒアルロニダーゼを含む組成物を収容した送達システムの使用。

１８．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりを低減又は排除するための薬剤の製造に使用するためのヒアルロニダーゼを含む組成物であって、送達システムに収容される組成物。

１９．前記組成物は、目の脈絡膜上腔に投与される、実施形態１２～１８のいずれか１つに記載の使用。

２０．前記組成物は、少なくとも１５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２５ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、少なくとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、少なくとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は少なくとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの濃度の；及び／又は多くとも１５ＩＵ／ｍＬ、多くとも２５ＩＵ／ｍＬ、多くとも５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１００ＩＵ／ｍＬ、多くとも２００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３００ＩＵ／ｍＬ、多

くとも４５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも６００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，２５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，５００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１，７５０ＩＵ／ｍＬ、多くとも２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも９，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１０，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１１，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１２，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１３，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１４，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１５，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１６，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１７，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１８，０００ＩＵ／ｍＬ、多くとも１９，０００ＩＵ／ｍＬ、又は多くとも２０，０００ＩＵ／ｍＬの量の；又は約１５ＩＵ／ｍＬ～約２５ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２５ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約１００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約２００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約１００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約３００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約２００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約４５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約３００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約６００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約４５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約７５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約６００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約９００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約７５０ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，０００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約９００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，２５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，５００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１，７５０ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ

／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約３，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約２，５００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約４，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約５，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約６，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約７，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約８，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約９，０００ＩＵ／ｍＬ、約８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約９，０００ＩＵ／ｍＬ～約１０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１１，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１０，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１２，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１１，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１３，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１２，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１４，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１３，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１５，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０

００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１４，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１６，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１５，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１７，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１６，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１８，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１７，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約１９，０００ＩＵ／ｍＬ、約１８，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬ、又は約１９，０００ＩＵ／ｍＬ～約２０，０００ＩＵ／ｍＬの量のヒアルロニダーゼを含む、実施形態１２～１９のいずれか１つに記載の使用。

２１．投与されるヒアルロニダーゼの量は、少なくとも１５ＩＵ、少なくとも２５ＩＵ、少なくとも５０ＩＵ、少なくとも１００ＩＵ、少なくとも２００ＩＵ、少なくとも３００ＩＵ、少なくとも４５０ＩＵ、少なくとも６００ＩＵ、少なくとも９００ＩＵ、少なくとも１，０００ＩＵ、少なくとも１，２５０ＩＵ、少なくとも１，５００ＩＵ、少なくとも１，７５０ＩＵ、少なくとも２，０００ＩＵ、少なくとも３，０００ＩＵ、少なくとも４，０００ＩＵ、又は少なくとも５，０００ＩＵ；及び／又は多くとも１５ＩＵ、多くとも２５ＩＵ、多くとも５０ＩＵ、多くとも１００ＩＵ、多くとも２００ＩＵ、多くとも３００ＩＵ、多くとも４５０ＩＵ、多くとも６００ＩＵ、多くとも９００ＩＵ、多くとも１，０００ＩＵ、多くとも１，２５０ＩＵ、多くとも１，５００ＩＵ、多くとも１，７５０ＩＵ、多くとも２，０００ＩＵ、多くとも３，０００ＩＵ、多くとも４，０００ＩＵ、又は多くとも５，０００ＩＵの量；又は約１５ＩＵ～約２５ＩＵ、約１５ＩＵ～約５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約１００ＩＵ、約１５ＩＵ～約２００ＩＵ、約１５ＩＵ～約３００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４００ＩＵ、約１５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約６００ＩＵ、約１５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１５ＩＵ～約９００ＩＵ、約２５ＩＵ～約５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約１００ＩＵ、約２５ＩＵ～約２００ＩＵ、約２５ＩＵ～約３００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４００ＩＵ、約２５ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約６００ＩＵ、約２５ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２５ＩＵ～約９００ＩＵ、約５０ＩＵ～約１００ＩＵ、約５０ＩＵ～約２００ＩＵ、約５０ＩＵ～約３００ＩＵ、約５０ＩＵ～約４５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約１００ＩＵ～約２００ＩＵ、約１００ＩＵ～約３００ＩＵ、約１００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約６００ＩＵ、約１００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約１００ＩＵ～約９００ＩＵ、約２００ＩＵ～約３００ＩＵ、約２００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約６００ＩＵ、約２００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約２００ＩＵ～約９００ＩＵ、約３００ＩＵ～約４５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約６００ＩＵ、約３００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約３００ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約６００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約７５０ＩＵ、約４５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約４５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約７５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約９００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約６００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約９００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約７５０ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，０００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約９００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約９００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，２５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，５００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約１，７５０ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約２，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約１，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約２，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約３，０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約４，

０００ＩＵ、約２，５００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約４，０００ＩＵ、約３，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵ、又は約４，０００ＩＵ～約５，０００ＩＵの量である、実施形態１２～２０のいずれか１つに記載の使用。

２２．前記組成物は、単回投与又は複数回投与で投与される、実施形態１２～２１のいずれか１つに記載の使用。

２３．前記組成物又は薬剤は、少なくとも５μＬ、少なくとも１０μＬ、少なくとも２０μＬ、少なくとも３０μＬ、少なくとも４０μＬ、少なくとも５０μＬ、少なくとも７５μＬ、少なくとも１００μＬ、少なくとも２００μＬ、少なくとも３００μＬ、少なくとも４００μＬ、又は少なくとも５００μＬの体積で；及び／又は多くとも５μＬ、多くとも１０μＬ、多くとも２０μＬ、多くとも３０μＬ、多くとも４０μＬ、多くとも５０μＬ、多くとも７５μＬ、多くとも１００μＬ、多くとも２００μＬ、多くとも３００μＬ、多くとも４００μＬ、又は多くとも５００μＬの体積で；又は約５μＬ～約２５μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約５μＬ～約７５μＬ、約５μＬ～約１００μＬ、約１０μＬ～約２５μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約５０μＬ、約２５μＬ～約７５μＬ、約２５μＬ～約１００μＬ、約２５μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約７５μＬ、約５０μＬ～約１００μＬ、約５０μＬ～約１５０μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約１５０μＬ、約１００μＬ～約２００μＬ、約１００μＬ～約２５０μＬ、約１００μＬ～約３００μＬ、約１００μＬ～約４００μＬ、約１００μＬ～約５００μＬ、約２００μＬ～約３００μＬ、約２００μＬ～約４００μＬ、約２００μＬ～約５００μＬ、約３００μＬ～約４００μＬ、約３００μＬ～約５００μＬ、又は約４００μＬ～約５００μＬの体積で投与される、実施形態１２～２２のいずれか１つに記載の使用。

２４．前記組成物又は薬剤は、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で脈絡膜上腔に入る、実施形態２０～２３のいずれか１つに記載の使用。

２５．目に血液を供給する１つ又は複数の血管内のヒアルロン酸により生じる詰まりは、多くとも１分、多くとも２分、多くとも３分、多くとも４分、多くとも５分、多くとも１０分、多くとも１５分、多くとも３０分、多くとも４５分、多くとも６０分、多くとも７５分、又は多くとも９０分で；又は約１分～約３分、約１分～約５分、約１分～約７分、約１分～約１０分、約１分～約１５分、約３分～約５分、約３分～約７分、約３分～約１０分、約３分～約１５分、約５分～約７分、約５分～約１０分、約５分～約１５分、約５分～約３０分、約１０分～約１５分、約１０分～約３０分、約１５分～約３０分、約１５分～約４５分、約１５分～約６０分、約１５分～約７５分、約１５分～約９０分で低減又は排除される、実施形態１２～２４のいずれか１つに記載の使用。

２６．それぞれヒアルロニダーゼを含む医薬組成物を収容した１つ又は複数のコンテナを含む、キット。

２７．前記医薬組成物は液体製剤である、実施形態２６に記載のキット。

２８．前記医薬組成物は乾燥製剤である、実施形態２６に記載のキット。

２９．前記１つ又は複数のコンテナはそれぞれ送達システムである、実施形態２６～２８のいずれか１つに記載のキット。

３０．送達システムをさらに含む、実施形態２６～２８のいずれか１つに記載のキット。

３１．溶媒を収容した別のコンテナをさらに含む、実施形態２６～３０のいずれか１つに記載のキット。

３２．使用説明書をさらに含む、実施形態２６～３１のいずれか１つに記載のキット。

【００６５】

実施例

以下の限定ではない実施例は、現在考えられる代表的な実施形態のより完全な理解を容易にするために例示のみを目的として提供される。これらの実施例は、本明細書で開示される化合物、医薬組成物、又は方法及び使用に関するものを含めて、本明細書で説明される実施形態のいずれも限定すると解釈されるべきではない。

【００６６】

実施例１

フィラーにより生じる血管閉塞のウサギモデル

この実施例では、ヒアルロン酸ポリマーに関連する血管閉塞性視力喪失をシミュレートするためにニュージーランド白ウサギを使用した。これらの動物は、眼血管の解剖学的構造がヒトのものと類似していることから選択した。

【００６７】

体重２．０～３．０ｋｇのニュージーランド白ウサギを研究開始前の最低１週間にわたって研究環境に順化させた。順化期間の完了後に、皮膚及び外耳、目、腹部、神経系、挙動、及び全身状態の検査を含む研究への適性を判定するために、各個体を物理的に検査した。健康状態が良好であると判定された個体を研究に使用した。使用した個体は、各個体がケージカードナンバーで一意に識別されるようにそれぞれ３匹ずつの４つのグループに割り当てられた。

【００６８】

外科手技の当日（０日目）に、すべての個体を麻酔し、抗生物質を投与した。次いで、個体の首の右頸動脈を露出させるべく各個体に外科処置を行った。注射器に取り付けられた２５ゲージ以下の針を使用して、０．５ｍＬ～０．７ｍＬのヒアルロン酸ダーマルフィラーを頭側から右頸動脈に最短６０秒間注射した。ダーマルフィラーの投与が完了すると、個体の首の外科的切開部位を縫合して閉じた。ダーマルフィラー投与のおよそ５分後に、４つの治療プロトコルのうちの１つを行う個体の右目に開瞼器を配置した。グループ１の個体は、それ以上の治療を受けない注射対照群であった。グループ２及びグループ３の個体にはそれぞれ、右目の下鼻象限に３０ゲージの針を使用する脈絡膜上注射により組成物を投与し、グループ２の個体には０．１ｍＬのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（対照組成物）が投与され、グループ３の個体には０．１ｍＬのヒアルロニダーゼ（２，４００ＩＵ／ｍＬ）が投与された。個体を麻酔処置から正常に回復させた。すべての個体の左目は未処理のままであり、これらの実験で対照群として用いた。

【００６９】

視覚活動を評価するために、光干渉断層血管撮影（ＯＣＴ－Ａ）と網膜電図検査（ＥＲＧ）との両方を行った。ＯＣＴ－Ａは、赤外光を使用して網膜血管構造をイメージングし、経時的な血管の流れの変化を判定する、非接触の網膜イメージングシステムである。この研究では、１）誘発前０日目と誘発後０日目の血管の流れの変化、２）誘発前０日目と誘発後３日目の血管の流れの変化、及び３）誘発後０日目と誘発後３日目の血管の流れの変化を評価するために、各個体にＯＣＴ－Ａ分析を行った。ベースライン読取値を取得するための誘発前０日目と、誘発後３日目に、各個体の両目に全視野ＥＲＧを実施した。ＥＲＧ分析の前に、個体を少なくとも１時間にわたって暗順応させた。ＥＲＧは、ｍｉｎｉ－ｇａｎｚｆｅｌｄ光刺激装置（Ｒｏｌａｎｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｗｉｅｓｂａｄｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で最大強度で送達される０．３３Ｈｚの短いフラッシュによって行われた。各個体について、２０応答を増幅し、フィルタリングし、平均した（Ｒｅｔｉｐｏｒｔ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｒｏｌａｎｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｗｉｅｓｂａｄｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）。個体に、暗所視（０．０１カンデラ）測定、暗所視（３カンデラ）測定、及び明所視（３カンデラ）測定を含むＩＳＣＥＶ規格によって指示される標準的なＥＲＧ測定を行った。ａ波及びｂ波のＥＲＧ分析を実施して、ａ波及びｂ波の振幅の経時変化を

判定し、暗所視及び明所視の条件下で誘発前０日目（ベースライン）と誘発後３日目を比較した。

【００７０】

誘発前０日目に、グループ１の個体の右目は、ＯＣＴ－Ａ分析に基づく網膜への正常な血流を示し（表１）、ＥＲＧ読取値に基づく網膜の正常な神経活動を示した（表２）。しかしながら、誘発後３日目に、すべての個体は、網膜への血流の顕著な減少を示し、ＥＲＧ読取値は右目で平坦又は本質的に平坦であり（表１及び表２）、これは網膜の血流及び神経活動の顕著な損失を示す。予想どおり、これらの個体の左目は、網膜の正常な血流及び神経活動を示した（表１及び表２）。同様に、グループ２の個体の右目は、ＯＣＴ－Ａ分析に基づく網膜への正常な血流を示し（表１）、ＥＲＧ読取値に基づく網膜の正常な神経活動を示した（表２）。しかしながら、誘発後３日目に、すべての個体は、網膜への血流の顕著な減少を示し、ＥＲＧ読取値は右目で平坦又は本質的に平坦であり（表１及び表２）、これは網膜の血流及び神経活動の顕著な損失を示す。予想どおり、これらの個体の左目は、網膜の正常な血流及び神経活動を示した（表１及び表２）。グループ１とグループ２の個体は両方とも対照群であったため、これらの結果は、ヒアルロン酸ポリマーが網膜への血流を遮断し、網膜機能の損失を引き起こし、ヒアルロン酸ポリマーに関連する血管閉塞性視力喪失の優れたモデルとして役立ち得ることを実証する。

【表１】

表１．ＯＣＴ－Ａ分析による網膜の血流の評価

個体	誘発前０日目		誘発後３日目	
	左目	右目	左目	右目
グループ 1-1	+++	+++	+++	−
グループ 1-2	+++	+++	+++	−
グループ 1-3	+++	+++	+++	−
グループ 2-1	+++	+++	+++	−
グループ 2-2	+++	+++	+++	−
グループ 2-3	+++	+++	+++	−
グループ 3-1	+++	+++	+++	+++
グループ 3-2	+++	+++	+++	+
グループ 3-3	+++	+++	+++	++
グループ 3-4	+++	+++	+++	+

+++網膜で測定された正常な血流
++網膜で測定されたほぼ正常な血流
+網膜で測定された低いが有意な血流
−網膜で測定された感知できるほどの血流なし

【表２】

表２．ＥＲＧ分析による網膜の神経活動の評価

個体	誘発前０日目		誘発後３日目	
	左目	右目	左目	右目
グループ 1-1	+++	+++	+++	−
グループ 1-2	+++	+++	+++	−
グループ 1-3	+++	+++	+++	−
グループ 2-1	+++	+++	+++	−
グループ 2-2	+++	+++	+++	−
グループ 2-3	+++	+++	+++	−
グループ 3-1	+++	+++	+++	+++
グループ 3-2	+++	+++	+++	+
グループ 3-3	+++	+++	+++	++
グループ 3-4	+++	+++	+++	+

+++網膜で測定された正常な神経活動
++網膜で測定されたほぼ正常な神経活動
+網膜で測定された低いが有意な神経活動
−網膜で測定された感知できるほどの神経活動なし

【００７１】

グループ３の個体の分析は、ヒアルロニダーゼの投与が、網膜のヒアルロン酸ポリマーに関連する血管閉塞を覆したことを実証した。誘発前０日目に、グループ３の個体の右目は、ＯＣＴ－Ａ分析に基づく網膜への正常な血流を示し（表１）、ＥＲＧ読取値に基づく網膜の正常な神経活動を示した（表２）。これらのベースライン測定は、グループ３の個体が機能的な神経活動を呈したことを示す。驚いたことに、誘発後３日目に、すべての個体はまた、網膜の有意な血流及び神経活動を示した（表１及び表２）。これらのレベルは、誘発前０日目で右目から得られた測定値と左目対照からの測定値から区別することができたが、それでもなお、測定された活動は、ヒアルロン酸ポリマーの存在によって引き起こされた血管閉塞からの有意な回復を示した。これらの結果は、ヒアルロン酸ポリマーが網膜への血流を遮断し、網膜機能の損失を引き起こし、ヒアルロン酸ポリマーに関連する血管閉塞性視力喪失の優れたモデルとして役立ち得ることを実証する。さらに、驚くべきことに、脈絡膜上腔への少量のヒアルロニダーゼの投与により、網膜循環内のヒアルロン酸ダーマルフィラー閉塞が解消され、網膜組織の再灌流と神経活動の再確立が可能となった。

【００７２】

実施例２

フィラーにより生じる血管閉塞のウサギモデル

ヒアルロン酸に関連する血管閉塞性視力喪失をシミュレートするためにニュージーランド赤ウサギが使用される。これらの個体は、眼血管の解剖学的構造がヒトのものと類似していることから選択される。体重２．０～３．０ｋｇのニュージーランド白ウサギを、ヒアルロニダーゼの用量及び投与時間に基づいてグループに分ける。

【００７３】

ヒアルロン酸フィラーを個体の内頸動脈に投与して網膜中心動脈閉塞症を生じさせる。この動脈閉塞とその後の虚血を、網膜眼底写真、ＯＣＴ－Ａ、及びＥＲＧ分析の両方で確認する。異なる用量のヒアルロニダーゼを閉塞後のいくつかの時点で脈絡膜上に投与して、治療の用量の効果とタイミングの効果の両方を評価する。対照個体群には、実験個体群と同じ様態でヒアルロン酸フィラーを注射するが、ヒアルロニダーゼ治療は行わない。ヒアルロニダーゼの投与後３０、６０、９０、及び１２０分に、眼底写真及び網膜電図の変化を記録する。網膜の再灌流及び電気生理学的機能を確認するために、６０及び１２０分

後に網膜電図検査を行う。

【００７４】

１つの一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（４００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（４００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（６００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（６５０ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。

【００７５】

別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（３，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（３，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。

【００７６】

別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。

【００７７】

別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（２０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（２０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。

【００７８】

別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（４００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（４００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（６５０ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロ

ニダーゼ（６５０ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。
【００７９】
別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（３．０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（３，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。
【００８０】
別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。
【００８１】
別の一連の実験において、０．５ｍＬ～０．９ｍＬのヒアルロン酸フィラーをウサギに注射することによって網膜中心動脈閉塞症を誘発し、ウサギは、それぞれ２又は３匹ずつの４つの実験グループに分けられ、グループ１の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ２の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（１５，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ３の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射１５分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（２０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与し、グループ４の個体には、ヒアルロン酸フィラー注射３０分後に１００μＬのヒアルロニダーゼ（２０，０００ＩＵ／ｍＬ）を脈絡膜上に投与する。
【００８２】
網膜眼底写真、ＯＣＴ－Ａ、及びＥＲＧ分析による実験個体群の目の分析は、ヒアルロニダーゼ治療後の顕著な網膜中心動脈閉塞症又は視力の低下を示さないと予想される。一方、対照個体群は、フィラーにより生じる網膜中心動脈閉塞症又は視力喪失を示唆する視力の改善を示さないと予想される。
【００８３】
結びに、本発明の実施形態の上記の説明は、例示及び説明の目的で提示されたものである。本発明の態様は具体的な実施形態を参照することによって強調されるが、これらの説明された実施形態は本発明を構成する原理の例示にすぎないことを当業者はすぐに認識することが理解される。したがって、具体的な実施形態は、網羅的であること又は本発明を開示された正確な形態に限定することを意図していない。したがって、開示される主題の実施形態は、そのように明示的に述べられていない限り、本明細書に記載の特定の要素、化合物、組成物、成分、物品、装置、方法論、使用、プロトコル、ステップ、及び／又は制限に決して限定されないことを理解されたい。
【００８４】
さらに、本発明の代替的な実施形態、要素、ステップ、及び／又は制限のグループ分けは、制限として解釈されるべきではない。そのような各グループ分けは、個々に、又は本明細書で開示された他のグループ分けとの任意の組み合わせで参照及び特許請求され得る。グループの１つ又は複数の代替的な実施形態、要素、ステップ、及び／又は制限は、利

便性及び／又は特許性の理由で、グループに含められ得る又はグループから削除され得ることが予想される。そのような包含又は削除が行われるとき、本明細書は、修正された、したがって、付属の請求項で用いられるすべてのマーカッシュグループの記述を満たすグループ分けを含むとみなされる。

【００８５】

さらに、当該技術分野の当業者は、本発明の精神から逸脱することなく、本明細書での教示に従って、特定の変更、修正、置換、代替、追加、削除、及びそれらの部分的組み合わせを行うことができることを認識するであろう。さらに、以下の付属の請求項及び以下に導入される請求項は、それらの真の精神及び範囲内にあるすべてのそのような変更、修正、置換、代替、追加、削除、及び部分的組み合わせを含むと解釈されることが意図される。したがって、本発明の範囲は、本明細書に正確に示され説明されたものに限定されない。

【００８６】

本発明を実施するための発明者が知るベストモードを含む本発明の特定の実施形態が本明細書で説明される。もちろん、これらの説明された実施形態の変形例が、上記の説明を読めば当業者には明らかとなるであろう。発明者は、当業者がそのような変形を適切に採用することを想定しており、発明者は、本明細書で具体的に説明された以外の様態で本発明が実施されることを意図している。したがって、本発明は、準拠法によって認められるように、付属の特許請求の範囲に記載された主題のすべての修正及び均等物を含む。さらに、上記の実施形態のすべての可能な変形の任意の組み合わせが、本明細書で他に指定のない限り、或いは文脈によって明らかに矛盾しない限り、本発明に包含される。

【００８７】

本明細書で用いられる言葉、文言、及び用語は、特定の実施形態、要素、ステップ、及び／又は制限を説明することのみを目的としており、請求項によってのみ定義される本発明の範囲を限定することを意図していない。さらに、そのような言葉、文言、及び用語は、それらの一般的に定義された意味で理解されるだけでなく、一般的に定義された意味の範囲を超えた構造、材料、又は作用を特別な定義によって本明細書に含めることも理解される。したがって、要素、ステップ、又は制限が、本明細書の文脈で１つよりも多い意味を含むものとして理解できる場合、請求項でのその使用は、本明細書及び言葉自体によってサポートされるすべての可能な意味に一般的になると理解されるべきである。

【００８８】

したがって、以下に示す請求項に記載されている要素、ステップ、又は制限の定義及び意味は、本明細書では、文字どおりに示されている要素、ステップ、又は制限の組み合わせだけでなく、実質的に同じ結果を得るために実質的に同じ様態で実質的に同じ機能を果たすためのすべての同等の構造、材料、又は作用を含むように定義される。したがって、この意味で、２つ以上の要素、ステップ、又は制限の同等の置換えが、以下に示す請求項の要素、ステップ、又は制限のいずれか１つに対してなされ得ること、或いは単一の要素、ステップ、又は制限が、そのような請求項の２つ以上の要素、ステップ、又は制限と置き換えられ得ることが企図される。要素、ステップ、又は制限は、特定の組み合わせで作用するものとして上記で説明され、最初にそのように特許請求され得るが、特許請求された組み合わせからの１つ又は複数の要素、ステップ、又は制限は、場合によっては組み合わせから削除できること、及び特許請求された組み合わせは、部分的組み合わせ又は部分的組み合わせの変形例を対象とし得ることが明確に理解される。したがって、請求項の要素、ステップ、及び／又は制限が特定の組み合わせで以下に示されているという事実にもかかわらず、本発明は、そのような組み合わせで最初に特許請求されていなくても、上記に開示された、より少ない、より多い、又は異なる要素、ステップ、及び／又は制限の他の組み合わせを含むことが明確に理解されるべきである。さらに、現在公知であるか又は後に考案される、当業者がわかる特許請求された主題からのわずかな変化が、同等に請求項の範囲内にあると明確に考えられる。したがって、現在公知の又は後に当業者に公知となる明らかな置換えが、定義された要素の範囲内にあると定義される。したがって、請求

項は、上記で具体的に例示及び説明されたもの、概念的に同等のもの、明らかに置き換え可能なもの、及び本発明の本質的なアイデアを本質的に組み込んだものを含むと理解される。

【００８９】

他に指定のない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いられる特徴、アイテム、量、パラメータ、特性、用語などを表すすべての数字は、すべての場合において「約」という用語で修飾されると理解される。本明細書で用いられる場合の「約」という用語は、そのように修飾された特徴、アイテム、量、パラメータ、特性、又は用語が、記載された特徴、アイテム、量、パラメータ、特性、又は用語の値の上下に±１０パーセントの範囲を包含することを意味する。したがって、これに反する記載がない限り、本明細書及び付属の請求項に記載された数値パラメータは、変化し得る近似値である。例えば、質量分析機器は、所与の分析物の質量を決定する際に僅かに変動し得るため、イオンの質量又はイオンの質量／電荷比との関連での「約」という用語は、＋／－０．５０原子質量単位を指す。最低限でも、特許請求の範囲への均等論の適用を制限する試みとしてではなく、各数値表示は、少なくとも、報告された有効桁数に照らして、通常の丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。

【００９０】

本発明の広い範囲を示す数値範囲及び値は近似値であるにもかかわらず、特定の実施例に示す数値範囲及び値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、数値範囲又は値は、それぞれのテスト測定で見いだされる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を本質的に含む。本明細書での値の数値範囲の列挙は、範囲内に入る個々の数値を個別に参照する簡単な方法として役立つことを単に意図している。本明細書で他に指定のない限り、数値範囲の個々の値は、本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。

【００９１】

実施形態又は実施形態の態様に関しての「し得る」又は「できる」という用語の使用は、「し得ない」又は「できない」という代替的な意味も伴う。したがって、実施形態又は実施形態の態様が本発明の主題の一部として含まれ得る又は含むことができることを本明細書が開示する場合、実施形態又は実施形態の態様が本発明の主題の一部として含まれ得ない又は含むことができないことを意味する否定的な限定又は排他的条件も明確に意図される。同様の様態で、実施形態又は実施形態の態様に関しての「随意的に」という用語の使用は、そのような実施形態又は実施形態の態様が本発明の主題の一部として含まれ得る又は本発明の主題の一部として含まれ得ないことを意味する。そのような否定的な限定又は排他的条件が適用されるかどうかは、否定的な限定又は排他的条件が特許請求される主題に記載されているかどうかに基づく。

【００９２】

本発明を説明する文脈で（特に以下の請求項の文脈で）用いられる「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」という用語及び同様の言及は、本明細書で他に指定のない限り又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形と複数形の両方を包含すると解釈される。さらに、識別された要素についての、例えば、「第１の」、「第２の」、「第３の」などの順序表示は、要素を区別するために用いられ、特に明記されていない限り、そのような要素の必要な数又は限られた数を示す又は暗示するものではなく、或いはそのような要素の特定の位置又は順序を示すものではない。本明細書に記載のすべての方法は、本明細書で他に指定のない限り又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書で提供されるいずれかの及びすべての例又は例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、本発明をよりよく例示することを単に意図しており、別途特許請求される本発明の範囲に制限を課すものではない。本明細書での文言は、本発明の実施に不可欠な特許請求されていない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【００９３】

特許請求の範囲で用いられるときの、出願時のもの又は補正により追加されたものであ

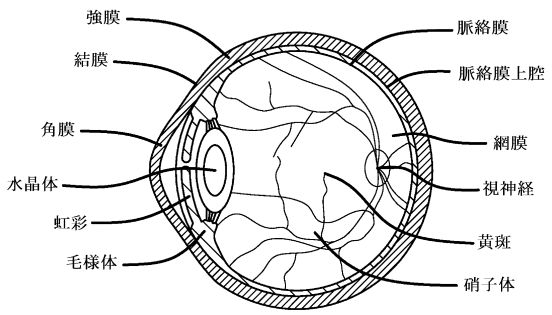
るかにかかわらず、オープンエンドの移行用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、例えば、「ｃｏｍｐｒｉｓｅ」及び「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ」などのその変形、及び「収容する」、「備える」、及び「有する」などのその同等のオープンエンドの移行句は、明示的に列挙されたすべての要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴を単独で又は列挙されていない主題と組み合わせて包含し、指定された要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴は不可欠であるが、他の指定されていない要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴が追加されてもよく、請求項の範囲内の構成を依然としてなし得る。本明細書で開示される特定の実施形態は、「含む」の代わりに又は修正として、クローズドエンドの移行句「～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」又は「本質的に～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」（又は例えば、「ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ」、「ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｏｆ」、「ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」、及び「ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」などのその変形）を用いて請求項においてさらに限定され得る。特許請求の範囲で用いられるときの、出願時のもの又は補正により追加されたものであるかにかかわらず、クローズドエンドの移行句「～からなる」は、特許請求の範囲に明示的に記載されていない要素、制限、ステップ、整数、又は特徴を除外する。クローズドエンドの移行句「本質的に～からなる」は、請求項の範囲を、明示的に列挙された要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴、及び、特許請求される主題の基本的な及び新規な特徴に本質的に影響を及ぼさない任意の他の要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴に限定する。したがって、オープンエンドの移行句「含む」の意味は、具体的に列挙されたすべての要素、制限、ステップ、及び／又は特徴、並びに、任意の随意的な追加の不特定のものを包含するものとして定義される。クローズドエンドの移行句「～からなる」の意味は、請求項に具体的に列挙された要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴のみを含むものとして定義され、一方、クローズドエンドの移行句「本質的に～からなる」の意味は、請求項に具体的に列挙された要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴、及び、特許請求される主題の基本的な及び新規な特徴に本質的に影響を及ぼさない要素、制限、ステップ、整数、及び／又は特徴のみを含むものとして定義される。したがって、オープンエンドの移行句「含む」（及びその同等のオープンエンドの移行句）は、その意味の範囲内で、限定的なケースとして、クローズドエンドの移行句「～からなる」又は「本質的に～からなる」によって指定される特許請求される主題を含む。このように、本明細書で説明される又は「含む」という文言で特許請求される実施形態は、「本質的に～からなる」及び「～からなる」という文言の説明、有効化、及びサポートを明示的に及び明確に提供する。

【００９４】

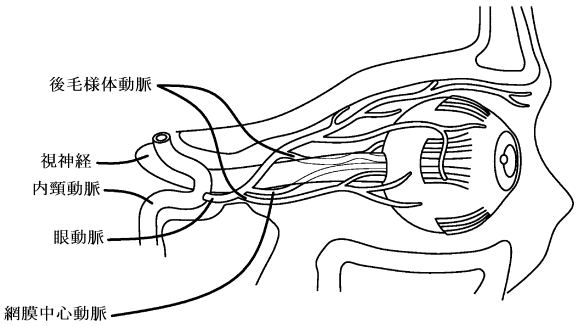
最後に、本明細書で引用及び特定されたすべての特許、特許公報、及び他の参考文献は、例えば、本発明と組み合わせて用いられ得るそのような刊行物に記載されている組成物及び方法論を説明及び開示する目的で、参照によりそれらの全体が本明細書に個々に及び明示的に組み込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日に先行するそれらの開示のためにのみ提供される。これに関して、先行発明のため又はその他の理由で発明者がそのような開示に先行する権利がないことを自認するものではない又は自認と解釈されるべきではない。日付に関するすべての記述又はこれらの文書の内容に関する表現は、出願人が入手できる情報に基づいており、これらの文書の日付又は内容の正確性に関する自認をなすものではない。

【図面】

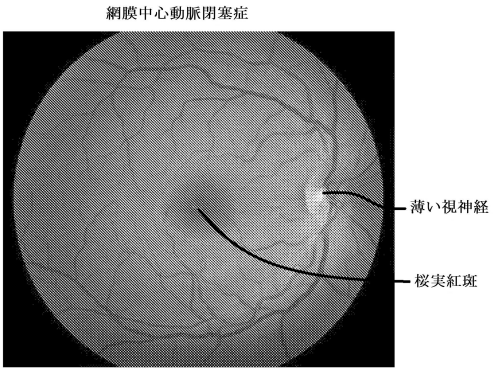
【図１】


強膜
結膜
角膜
水晶体
虹彩
毛様体
脈絡膜
脈絡膜上腔
網膜
視神経
黄斑
硝子体

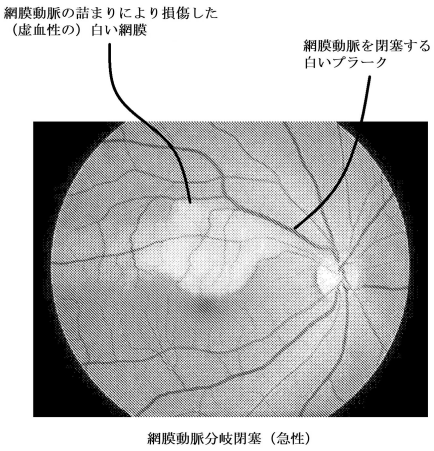
【図２】


後毛様体動脈
視神経
内頸動脈
眼動脈
網膜中心動脈

【図３】


網膜中心動脈閉塞症
薄い視神経
桜実紅斑

【図４】


網膜動脈の詰まりにより損傷した
（虚血性の）白い網膜
網膜動脈を閉塞する
白いプラーク
網膜動脈分岐閉塞（急性）

【図５】

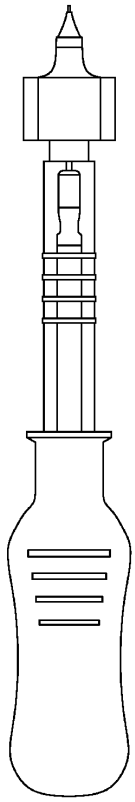


FIG. 5

【図６Ａ】

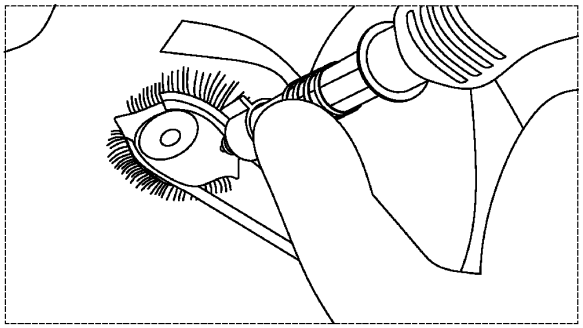
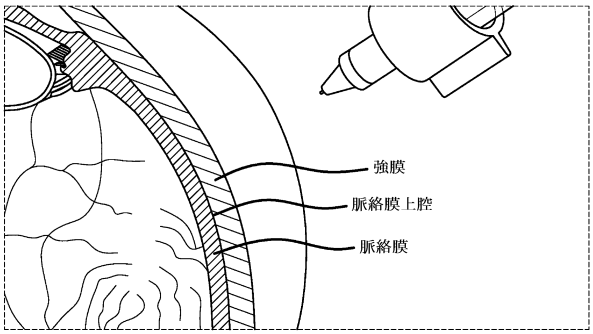
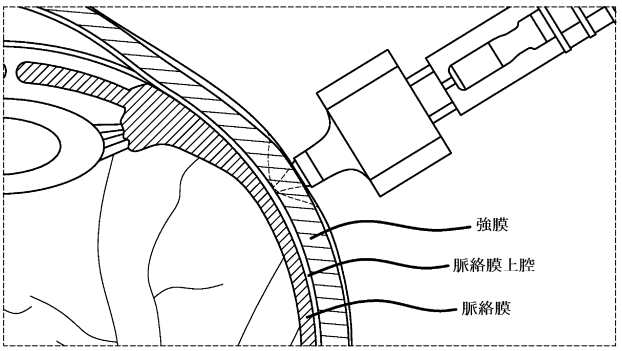


FIG. 6A

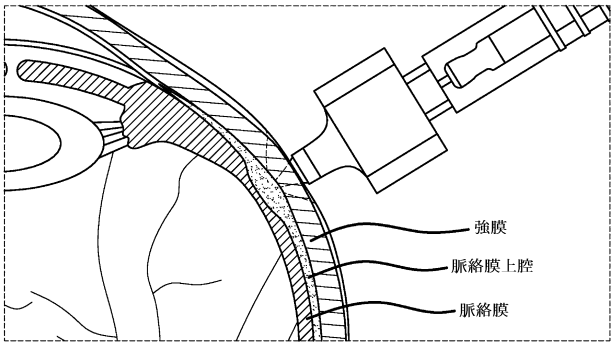
【図６Ｂ】



【図６Ｃ】



【図６Ｄ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/25668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/704; A61K 9/51 (2021.01)
CPC - A61K 31/704; A61K 47/6911; A61K 9/5153; Y10T 428/2982

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Cybulska, "How to spot dermal filler complications and what to do about it?", 18 December 2015 (18.12.2015), retrieved on 03 June 2021 from https://www.google.com/search?q=How+to+spot+dermal+filler+complications+and+what+to+do+about+it+...&biw=1245&bih=694&tbs=cdr%3A1%2Ccd_max%3A01%2F04%2F2020&ei=cvG4YNitAs2ttQa_up-gCw&oq=How+to+spot+dermal+filler+complications+and+what+to+do+about+it+...&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQgYQhWIGEIWCsISFoA3AAeACAAZABIAHSAZIBAzEuMZgBAKABAqABAsoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjYrqmR4PvwAhXNVs0KHT_dB7QQ4dUDCA4&uact=5; entire document,	1-4, 12-18
X	especially pg 2 para 3	26-30
A	US 2009/0311237 A1 (Frost) 17 December 2009 (17.12.2009); entire document, especially [0037], [0385]	1-4, 12-18, 26-30
A	Hilton et al. "Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid edema: a retrospective analysis of 20 patients", (2014) European Journal of Medical Research 2014,19:30 http://www.eurjmedres.com/content/19/1/30; entire document, especially pg 2 para 3-4	1-4, 12-18, 26-30
	US 4,820,516 A (Sawyer et al.) 11 April 1989 (11.04.1989); entire document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 June 2021	JUL 09 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/25668

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-11, 19-25, 31-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ヨエリン，スティーブ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９２６６３，ニューポート　ビーチ，＃２０３，プラセンティア　アベニュー　３５５

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA03 BA44 DC22 MA17 MA65 MA66 NA14 ZA33